

Συγκριτική *in vitro* δραστηριότητα
της κεφεπίμης και της κεφταζινίμης
επί πολυανθεκτικών στελεχών
Enterobacter cloacae
και *Klebsiella pneumoniae*

Ε. Σαμπατάκου,¹
Ε.Ι. Γιαμαρέλλης-
Μπουρμπούλης,²
Δ. Καββαθά,³
Ε. Γιαμαρέλλη³

ΣΚΟΠΟΣ Λοιμώξεις από πολυανθεκτικά στελέχη εντεροβακτηριακών, συμπεριλαμβανομένων στελεχών *Enterobacter spp* και *Klebsiella spp*, ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, στις αμινογλυκοσίδες και στις νεότερες κινολόνες, αποτελούν σημαντικό πρόβλημα τα τελευταία χρόνια σε παγκόσμιο επίπεδο. Η κεφεπίμη είναι μια ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνη δ' γενεάς με κύριο χαρακτηριστικό τη σταθερότητά της στην υδρόλυση από τις χρωμοσωμιακές και από τις πλάσμιδιακές β-λακταμάσες ευρέως φάσματος και θα μπορούσε να χορηγηθεί για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από αυτά τα στελέχη. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Συγκρίθηκε η *in vitro* δραστηριότητα της κεφεπίμης και της κεφταζινίμης επί 84 νοσοκομειακών στελεχών *Enterobacter cloacae* και 100 *Klebsiella pneumoniae* μετά από προσδιορισμό των ελαχίστων ανασταλτικών (ΕΑΠ) και βακτηριοκτόνων (ΕΒΠ) πυκνοτήτων τους. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η κεφεπίμη και η κεφταζινίμη ανέστειλαν την ανάπτυξη 89% και 39% των στελεχών *K. pneumoniae* και 92,9% και 67,9% των στελεχών *E. cloacae*, αντίστοιχα, ενώ οι τιμές ΕΑΠ και ΕΒΠ της κεφεπίμης ήταν 16-64 φορές μικρότερες των αντίστοιχων της κεφταζινίμης. Η κεφεπίμη παρέμεινε δραστική επί 81,7% και 77,8% των στελεχών *K. pneumoniae* και *E. cloacae*, αντίστοιχα, που βρέθηκαν ανθεκτικά στην κεφταζινίμη. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η κεφεπίμη φαίνεται να αποτελεί χρήσιμη αντιμικροβιακή ουσία για τη θεραπεία ασθενών με νοσοκομειακές λοιμώξεις από στελέχη εντεροβακτηριακών με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς.

¹Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων, ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»
²Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Λαϊκό»
³Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝΑ «Σισμανόγληιο»

Comparative *in vitro* activity
of cefepime and ceftazidime
on multiresistant *Enterobacter
cloacae* and *Klebsiella pneumoniae*

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αντοχή στα αντιβιοτικά
Εντεροβακτηριακά
Κεφεπίμη
Κεφταζινίμη

Υποβλήθηκε 20.4.1999
Εγκρίθηκε 10.9.1999

Η αλόγιστη χρήση των ευρέως φάσματος β-λακταμών έχει οδηγήσει στην επικράτηση πολυανθεκτικών βακτηριακών στελεχών.¹ Η αντοχή αυτή έχει συσχετιστεί με την παραγωγή χρωμοσωμιακών ή πλάσμιδιακών ευρέως φάσματος β-λακταμασών (ESBLs).²

Στελέχη *Klebsiella pneumoniae* και *Enterobacter spp*, συχνά πολυανθεκτικά, απομονώνονται με μεγάλη συχνότητα στα ελληνικά νοσοκομεία, προκαλώντας λοιμώξεις δυσχερώς αντιμετωπιζόμενες. Τα στελέχη *Enterobacter spp* χαρακτηρίζονται από εγγενή αντοχή σε πολλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες και από τη

δυνατότητα να αναπτύσσουν ταχέως αντοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας,^{3,4} που κυρίως οφείλεται στην ύπαρξη χρωμοσωμιακών κεφαλοσπορινασών (Bush group 1). Υπερπαραγωγή ESBLs παρατηρείται και στα στελέχη *Klebsiella pneumoniae*, που αποτελούν συχνή αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων, ενοχοποιούμενη για την αντοχή τους σε ευρύ φάσμα β-λακταμών.⁵

Η κεφεπίμη είναι μια νέα κεφαλοσπορίνη δ' γενεάς, που μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο παράγοντα για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις οφειλόμενες στα ανωτέρω στελέχη. Η χημική δομή της

συνίσταται στην αντικατάσταση της ομάδας πυριμιδίνης της κεφταζινίμης με μια αλειφατική αμινοομάδα και της επιτρέπει ταχύτερη είσοδο διαμέσου του κυτταρικού τοιχώματος, αποτελεσματικότερη αναστολή των πενικιλινδεσμευτικών πρωτεϊνών και σταθερότητα στην υδρόλυση από τις ευρέως φάσματος πλασμιδιακές και χρωμοσωμιακές β-λακταμάσες συγκριτικά με τις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς.⁶ Η κεφεπίμη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού και του ανώτερου ουροποιητικού συστήματος, του δέρματος και των μαλακών μοριών, καθώς και στην αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας, ενώ έχει φανεί να υπερέχει της κεφταζινίμης για τη θεραπεία πνευμονίας σε ασθενείς με κυστική ίνωση.⁷

Σε μια προσπάθεια τεκμηρίωσης των κλινικών δεδομένων για την αποτελεσματικότητα της κεφεπίμης σε νοσοκομειακές λοιμώξεις και την υπεροχή της έναντι της κεφταζινίμης, στην παρούσα *in vitro* μελέτη έγινε συγκριτική εκτίμηση των δύο προαναφερθεισών κεφαλοσπορινών σ' ένα μεγάλο αριθμό στελεχών *K. pneumoniae* και *Enterobacter cloacae*, στην πλειοψηφία τους ανθεκτικών στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ογδόνητα τέσσερα στελέχη *E. cloacae* και 100 στελέχη *K. pneumoniae*, όλα απομονωθέντα από διαφορετικούς πάσχοντες από νοσοκομειακές λοιμώξεις, περιελήφθησαν στη μελέτη. Τα υλικά προέλευσής τους ήταν: βρογχικές εκκρίσεις (61), πύον (53), ούρα (50), αίμα (11) και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (1). Τα μελετηθέντα αντιμικροβιακά χορηγήθηκαν ως καθαρές ουσίες από τις φαρμακευτικές εταιρίες παρασκευής τους (Κεφεπίμη, Bristol, Syracuse NY, Κεφταζινίμη, Glaxo, Macclesfield, UK) και τα διαλύματά τους παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις του κατασκευαστή.

Οι ευαισθησίες των στελεχών και στους δύο παράγοντες προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας μέθοδο μικροδιάλυσης για τον καθορισμό των ελαχίστων ανασταλτικών πυκνοτήτων (ΕΑΠ)

με ενοφθάλμισμα λογαριθμικής φάσης ανάπτυξης ίσο με 5×10^5 cfu/mL. Ως ΕΑΠ ορίστηκε η ελάχιστη συγκέντρωση του αντιμικροβιακού που παρεμπόδισε την ορατή βακτηριακή ανάπτυξη μετά από επώαση για 18 ώρες στους 35 °C. Σύμφωνα με τα κριτήρια της NCCLS⁸ (National Committee for Clinical Laboratory Standards), συγκέντρωση 16 μg/mL και για τους δύο παράγοντες θεωρήθηκε ως όριο ευαισθησίας. Οι ελάχιστες βακτηριακές πυκνότητες (ΕΒΠ) προσδιορίστηκαν μετά από καλλιέργεια του περιεχομένου των διαυγών κυψελίδων σε McConkey άγαρ (Becton Dickinson, Cockeysville, Md). Η χαμηλότερη συγκέντρωση του αντιβιοτικού που προκάλεσε μείωση μεγαλύτερη ή ίση με το 99,9% του χρησιμοποιηθέντος ενοφθαλμίσματος, θεωρήθηκε ως ΕΒΠ.

Επειδή θεωρείται ότι η αντοχή στην κεφοξιπίνη είναι επιλογέας των στελεχών *K. pneumoniae* που στερούνται ποριών εισόδου των κεφαλοσπορινών διαμέσου του κυτταρικού τους τοιχώματος,⁹ προσδιορίστηκε η αντοχή αυτών των στελεχών στην κεφοξιπίνη με την τεχνική Kirby-Bauer χρησιμοποιώντας δίσκο κεφοξιπίνης 30 μg (Becton Dickinson, Cockeysville Md). Επιτευχθείσα αναστολή της βακτηριακής ανάπτυξης μετά από επώαση για 18 ώρες στους 35 °C σε άγαρ Mueller-Hinton (Becton Dickinson, Cockeysville Md) σε ζώνη διαμέτρου μικρότερη από 18 mm, θεωρήθηκε ενδεικτική αντοχής στην κεφοξιπίνη.⁸

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

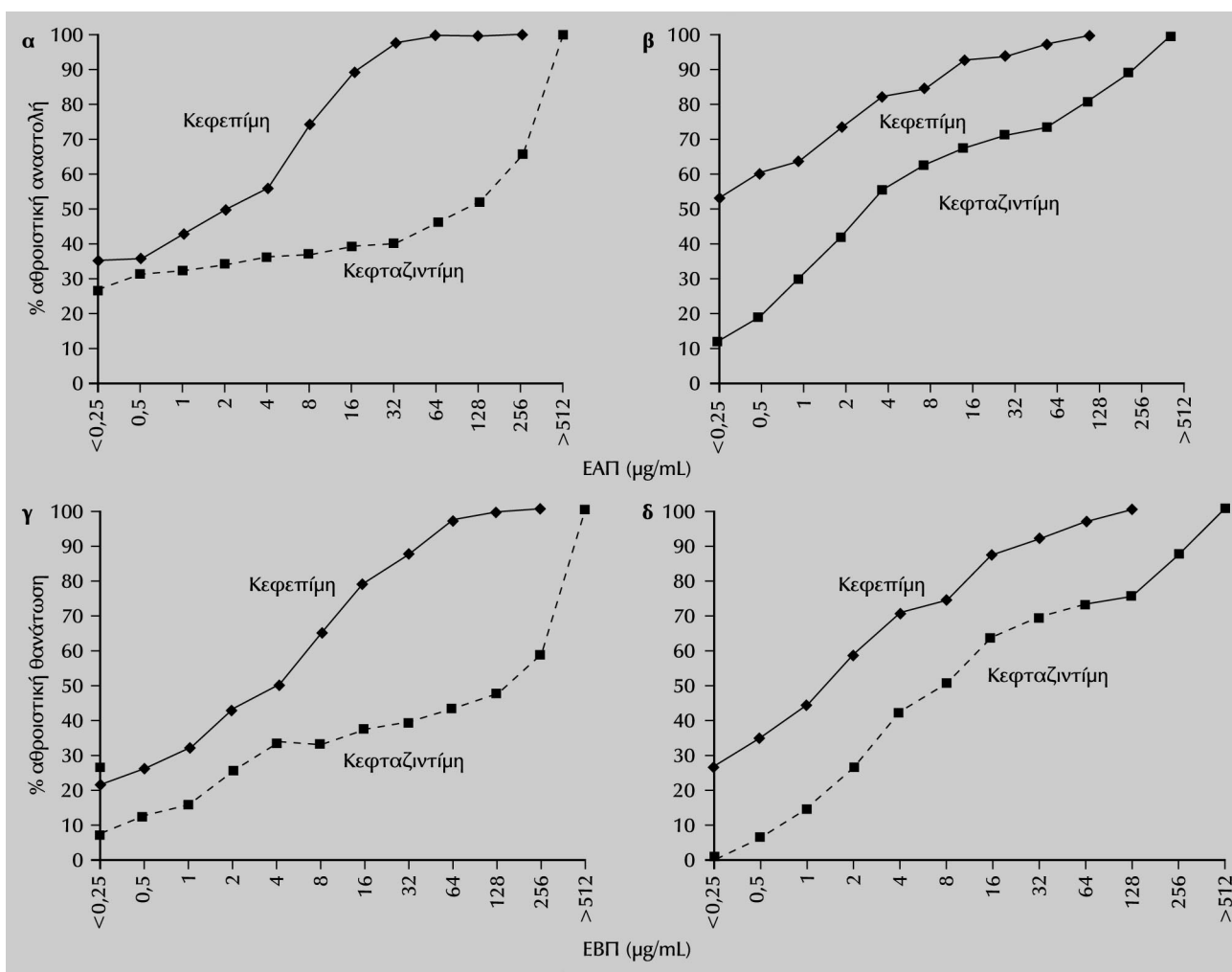
Τα συγκριτικά αποτελέσματα των *in vitro* ευαισθησιών του συνόλου των μελετηθέντων στελεχών στην κεφεπίμη και στην κεφταζινίμη φαίνονται στον πίνακα 1 και στην εικόνα 1.

Μεταξύ των στελεχών *E. cloacae*, 27 (32,14%) ήταν ανθεκτικά στην κεφταζινίμη, από τα οποία 21 (77,8%) ήταν ευαίσθητα στην κεφεπίμη. Από 60 στελέχη *K. pneumoniae* (60%), που βρέθηκαν ανθεκτικά στην κεφταζινίμη, 49 (81,7%) ήταν ευαίσθητα στην κεφεπίμη. Δεκαπέντε από τα στελέχη *K. pneumoniae* (15%) ήταν ανθεκτικά στην κεφοξιπίνη, από τα οποία όλα ήταν

Πίνακας 1. Συγκριτική *in vitro* δραστικότητα της κεφεπίμης και της κεφταζινίμης επί 100 στελεχών *Klebsiella pneumoniae* και 84 *Enterobacter cloacae*.

Μικροοργανισμός (αριθμός)	Αντιβιοτικό	ΕΑΠ (μg/mL)			ΕΒΠ (μg/mL)		(% αναστολή)
		Εύρος	ΕΑΠ ₅₀	ΕΑΠ ₉₀	ΕΒΠ ₅₀	ΕΒΠ ₉₀	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>							
(100)	Κεφεπίμη	≤0,25–256	2	16	4	64	89,0
	Κεφταζινίμη	≤0,25–>512	128	>512	128	>512	39,0
<i>Enterobacter cloacae</i>							
(84)	Κεφεπίμη	≤0,25–128	0,25	16	2	32	92,9
	Κεφταζινίμη	≤0,25–>512	4	>512	8	>512	67,9

ΕΑΠ: Ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα, ΕΒΠ: Ελάχιστη βακτηριοκτόνος πυκνότητα



Εικόνα 1. Κατανομή των ελαχίστων ανασταλτικών (ΕΑΠ) και των ελαχίστων βακτηριοκτόνων πυκνοτήτων (ΕΒΠ) της κεφεπίμης και της κεφταζινίμης επί (α, γ) 100 στελεχών *Klebsiella pneumoniae* και (β, δ) 84 στελεχών *Enterobacter cloacae*.

ευαίσθητα τόσο στην κεφταζινίμη όσο και στην κεφεπίμη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρόσφατα, άρχισαν να απομονώνονται στα ελληνικά νοσοκομεία στελέχη *K. pneumoniae* με υψηλού βαθμού αντοχή στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς. Σε πολλά από αυτά η αντοχή αποδίδεται στην ύπαρξη της πλασμιδιακής ευρέως φάσματος β-λακταμάσης SHV-5, που υδρολύει όχι μόνο την κεφταζινίμη, αλλά επίσης την κεφοταζίμη, την κεφτριαξόνη και την αζτρεονάμη.¹⁰ Η επικράτηση ανθεκτικών στελεχών που υπερπαραγωγή β-λακταμάσης μπορεί να αντιμετωπιστεί με παράγοντες ανθεκτικούς στην ενζυμική υδρόλυση, όπως η κεφεπίμη.⁶ Με βάση τον ανωτέρω, ως τον πλέον πιθανό μηχανισμό αντοχής

των εντεροβακτηριακών στις κεφαλοσπορίνες γ' γενεάς, μελετήθηκε κατά πόσο η κεφεπίμη υπερέχει σε δραστικότητα της κεφταζινίμης επί νοσοκομειακών στελεχών.

Διαπιστώθηκε ότι η κεφεπίμη παρουσιάζει μεγαλύτερη ενδογενή δραστικότητα, συγκριτικά με την κεφταζινίμη, έναντι τόσο της πολυανθεκτικής *K. pneumoniae* (εικ. 1α), όσο και του πολυανθεκτικού *E. cloacae* (εικ. 1β), αναστέλλοντας την ανάπτυξη των περισσότερων στελεχών σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με την κεφταζινίμη, όπως φαίνεται από τη μετατόπιση της καμπύλης αθροιστικής αναστολής της κεφεπίμης αριστερότερα της κεφταζινίμης. Κατά ανάλογο τρόπο, οι συγκεντρώσεις της κεφεπίμης που απαιτούνται για να επιτευχθεί θανάτωση των περισσότερων στελεχών είναι κατά πολύ μικρότερες αυτών της κεφταζινίμης (εικόνες 1γ και 1δ). Εντούτοις, η υπεροχή της κεφεπίμης έναντι

της κεφταζιτιμής φαίνεται σαφέστερα στα στελέχη *K. pneumoniae* από ό,τι στα στελέχη *E. cloacae*. Πράγματι, ο λόγος των ΕΑΠ₅₀ των δύο αντιβιοτικών για τα στελέχη *K. pneumoniae* ήταν 64, όπου η κεφεπίμη ανέσειλε την ανάπτυξη 89% και η κεφταζιτιμή 39% των στελεχών. Ο ίδιος λόγος στην περίπτωση του *E. cloacae* ήταν 16, όπου η κεφεπίμη ανέσειλε την ανάπτυξη 92,9% και η κεφταζιτιμή 68,9% των στελεχών (πίν. 1). Ίσως περισσότερο σημαντική από την υψηλή ενδογενή δραστηριότητα της κεφεπίμης, συγκριτικά με την κεφταζιτιμή, είναι υψηλή δραστηριότητά της επί των στελεχών *K. pneumoniae* και *E. cloacae* που ήταν ανθεκτικά στην κεφταζιτιμή, ανερχόμενη σε 81,7% και σε 77,8% αυτών, αντίστοιχα.

Τα ανωτέρω ποσοστά, σε συνδυασμό με τη δεδομένη αντοχή του μορίου της κεφεπίμης στην ενζυμική υδρόλυση από τις ευρέως φάσματος β-λακταμάσες, υποδεικνύουν ότι μεγάλο μέρος της αντοχής στις κεφαλοσπορίνες γ' γενιάς των εντεροβακτηριακών που απομονώνονται στα ελληνικά νοσοκομεία θα μπορούσε να αποδοθεί σ' αυτές τις β-λακταμάσες. Είναι γνωστό ότι η αντοχή των στελεχών *E. cloacae* στην κεφταζιτιμή είναι προϊόν της παραγωγής των 1 κατά Bush κεφαλοσπορινασών,¹¹ χωρίς όμως να αγνοείται η ίση σημασία της μειωμένης διαπερατότητας των κεφαλοσπορινών διαμέσου του κυτταρικού τοιχώματος του *E. cloacae*¹² στην προσπάθεια ερμηνείας του

μηχανισμού πολυαντοχής του *E. cloacae*. Ανάλογα διπλός είναι και ο μηχανισμός ερμηνείας της αντοχής της *K. pneumoniae* στις κεφαλοσπορίνες,¹⁰ όπου η σύγχρονη αντοχή στην κεφοξιτίνη είναι ενδεικτική της έλλειψης της πορίνης μοριακού βάρους 35 kDa από το κυτταρικό τοίχωμα.⁹ Βέβαια, στην παρούσα μελέτη δεν κατέστη εφικτή η ανάδειξη στελεχών *K. pneumoniae* με ταυτόχρονη αντοχή στην κεφοξιτίνη και στην κεφταζιτιμή. Η υπεροχή της κεφεπίμης έναντι της κεφταζιτιμής στα στελέχη *E. cloacae* και *K. pneumoniae* θα μπορούσε να αποδοθεί τόσο στην ταχύτερη διαπερατότητα της πρώτης από το κυτταρικό τους τοίχωμα, όσο και στην αντοχή της στην υδρόλυση από τις κεφαλοσπορινάσες.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σε γενική συμφωνία με τα αντίστοιχα άλλων ερευνών, στις οποίες όμως συμπεριλαμβάνεται μικρός αριθμός πολυανθεκτικών στελεχών, κατά κανόνα όχι νοσοκομειακής προέλευσης.¹³⁻¹⁵ Δεδομένης της αποτελεσματικότητας της κεφεπίμης έναντι σοβαρών λοιμώξεων οφειλόμενων σε Gram-αρνητικά πολυανθεκτικά στελέχη,⁷ αλλά και της *in vitro* υπεροχής της επί των κεφαλοσπορινών γ' γενιάς έναντι πολυανθεκτικών στελεχών *E. cloacae* και *K. pneumoniae*, η τελευταία θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση νοσοκομειακών λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά.

ABSTRACT

Comparative *in vitro* activity of cefepime and ceftazidime on multiresistant *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae*

H. SAMBATAKOU,¹ E.J. GIAMARELLOS-BOURBOULIS,² D. KAVATHA,³ H. GIAMARELLOU³

¹Department of Special Infections, Athens General Hospital "G. Gennimatas", ²1st Department of Propedeutic Medicine, Athens General Hospital "Laiko", ³4th Department of Internal Medicine, Athens General Hospital "Sismanoglio", Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(6):590-594

OBJECTIVE Infectious diseases by nosocomial enterobacteriaceae including *Enterobacter* spp and *Klebsiella* spp showing resistance to third generation cephalosporins, to aminoglycosides and to newer quinolones are nowadays a worldwide threat. Cefepime is a broad spectrum fourth generation cephalosporin, resistant to hydrolysis by both chromosomal-mediated and plasmid-mediated β-lactamases, which might be administered for the therapy of infections by these strains. **METHOD** The *in vitro* activity of cefepime was compared with that of ceftazidime on 84 nosocomial isolates of *Enterobacter cloacae* and on 100 of *Klebsiella pneumoniae* by determination of their Minimal Inhibitory and Bactericidal Concentrations (MICs and MBCs). **RESULTS** Cefepime and ceftazidime inhibited 89% and 39% of *K. pneumoniae* isolates and 92.9% and 67.9% of *E. cloacae* isolates respectively. MIC and MBC levels of cefepime were in general 16-64 times higher than those of ceftazidime. Cefepime inhibited 81.7% and 77.8% respectively of *K. pneumoniae* and *E. cloacae* isolates which were resistant to ceftazidime. **CONCLUSIONS** Cefepime appears to be a promising newer compound for the therapy of nosocomial infections by enterobacteriaceae resistant to third generation cephalosporins.

Key words: Cefepime, Ceftazidime, Enterobacteriaceae, Resistant strains

Βιβλιογραφία

1. BALLOW CH, SCHENTAG JJ. Trends in antimicrobial utilization and bacterial resistance: Report of the National Resistance Surveillance Group. *Diagn Microb Infect Dis* 1992, 15:37–42
2. JACOBY GA, ARCHER GL. New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991, 324:601–612
3. BODEY GP, ELTING LS, RODRIGUEZ S. Bacteremia caused by *Enterobacter*. 15 years experience in a cancer hospital. *Rev Infect Dis* 1991, 13:550–558
4. BUSH K. Classification of β -lactamases: groups 1, 2a, 2b and 2b'. *Antimicrob Agents Chemother* 1989, 33:264–270
5. KATSANIS G, JACOBY GA. The frequency of extended-spectrum β -lactamases in isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1992, 29:345–346
6. LAWS A, PAGE M. The chemistry and structure-activity relationships of C3-quaternary ammonium cephem antibiotics. *J Chemother* 1996, 8(Suppl 2):7–22
7. GIAMARELLOU H. Clinical experience with the fourth generation cephalosporins. *J Chemother* 1996, 8(Suppl 2):91–104
8. WOODS GL, WASHINGTON JA. Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds) *Manual of Clinical Microbiology*. 6th ed. American Society for Microbiology, Washington DC, 1995:1327–1341
9. ARDANUY C, LIÑARES J, DOMINGUEZ MA, HERNANDEZ-ALLES S, BENEDI VJ, MARTINEZ-MARTINEZ L. Outer membrane profiles of clonally related *Klebsiella pneumoniae* isolates from clinical samples and activities for cephalosporins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:1636–1640
10. GNIADKOWSKI M, PALUCKA A, GRZESIOWSKI P, HRYNIEWIC Z. Outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric hospital in Warsaw, Poland: clonal spread of the TEM-47 extended spectrum β -lactamase (ESBL)-producing strain and transfer of a plasmid carrying the SHV-5 like ESBL-encoding gene. *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3079–3085
11. PITOYT JDD, MOLAND ES, SANDERS CC, THOMSON KS, FITZIMMONS SR. β -lactamases and detection of β -lactam resistance in *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41:35–39
12. FUNG-TOM JC, GRADELSKI E, HUCZKO E, DOUGHERTY TJ, KESSLER RE, BONNER DP. Differences in the resistant variants of *Enterobacter cloacae* selected by extended-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, 40:1289–1293
13. DORNBUSH K, MIRSELL E, GORANSSON E. *In vitro* activity of cefepime, a new parenteral cephalosporin, against recent European blood isolates and in comparison with piperacillin/tazobactam. *Chemotherapy* 1990, 36:259–267
14. PFALLER MA, JONES RN, DOERN GV. Multicenter evaluation of the antimicrobial activity for six broad-spectrum beta-lactams in Venezuela using the E-test method. The Venezuelan Antimicrobial Resistance Study Group. *Diagn Microb Infect Dis* 1998, 30:45–52
15. JONES RN, FUCHS PC. Activity of cefepime (BMJ-28142) and cefpirome (HR810) against Gram-negative bacilli resistant to ceftaxime or ceftazidime. *J Antimicrob Chemother* 1989, 23:163–165

Corresponding author:

H. Sambatakou, Department of Special Infections, Athens General Hospital "G. Gennimatas", 154–156 Messogeion Ave., GR-115 27 Athens, Greece